

[14, 16], в третьем ВДХТ сопровождалась очевидным улучшением отдаленных результатов [15]. Возможно, что оптимальным местом ВДХТ в лечении МРРМЖ является именно завершающий этап адъювантной ХТ. При таком подходе на фоне предшествующей стандартной ХТ происходит селекция больных с опухолями, чувствительными к ХТ, в том числе ВДХТ.

Выводы. 1. Комплексное лечение МРРМЖ с отягощенным прогнозом, включающее ХТ по схеме CAF, лучевую терапию в максимально возможных дозах, радикальную операцию и эндокринную терапию, эффективно примерно у 40% больных. Предел эффективности комплекса лечения, по-видимому, лимитирован эффективностью ХТ.

2. Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 40 Гр недостаточно подавляет способность опухоли к местному рецидивированию у больных МРРМЖ с отягощенным прогнозом.

3. Исследования по оценке эффективности ВДХТ как средства профилактики возврата болезни должны быть продолжены.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Викманис У. Э. Лечение первично распространенного рака молочной железы: Дис.... канд. мед. наук. — М., 1975.
2. Гольдман Б. Г. Внутриаартериальная регионарная химиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы: Дис.... канд. мед. наук. — М., 1966.
3. Гольдман Б. Г. // Вопр. онкол. — 1975. — № 10. — С. 19–21.
4. Керимов Р. А. Клиническая оценка факторов прогноза при III стадии рака молочной железы: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 1989.
5. Лелягин В. П., Лактионов К. П., Высоцкая И. В., Котов В. А. Рак молочной железы. — М., 1996.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 618.146-006.6-08-037

К. П. Лактионов, А. И. Зотиков, Л. А. Марьина, В. Д. Ермилова,
А. В. Калинин

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ IV СТАДИИ: КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

НИИ клинической онкологии

Статистические исследования последних десятилетий показывают четкую тенденцию к снижению заболеваемости раком шейки матки (РШМ) и смертности от этой патологии в промышленно развитых странах [11, 12]. Так, в общей структуре онкологической заболеваемости в России РШМ занимает 6-е место [5].

Основными предпосылками, определившими сначала тенденцию, а теперь уже реальное снижение заболеваемости и смертности больных РШМ являются разработка и внедрение в практику доступных методов ранней диагностики предопухолевых процессов и ранних форм заболевания — кольпоскопического, цитологического, гистологического, определению

6. Полевая Е. Б. // Лечение распространенного рака молочной железы у молодых женщин: Тезисы симпозиума. — Л., 1975. — С. 95–96.
7. Портной С. М. Рак молочной железы (факторы прогноза и лечение): Дис.... д-ра мед. наук. — М., 1997.
8. Соколова И. Г. Предоперационная полихимиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы: Дис.... канд. мед. наук. — М., 1983.
9. Шомова М. В. Местно-распространенный рак молочной железы (лечение и факторы прогноза): Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1999.
10. Baillet F., Rozec C., Ucla L. et al. // Treatment of locally advanced breast cancer without mastectomy: 5- and 10-yr results of 135 tumors larger than 5 cm treated by external-beam therapy, brachytherapy and neoadjuvant chemotherapy. Pisa Symposia in Oncology. Breast Cancer: From Biology to Therapy. October 19–21. — Pisa, 1992. — P. 22.
11. Buric M., Filipovic S., Projevic M., Veselinovic S. // Eur. J. Cancer. — 1996. — Vol. 32A, suppl. 2. — P. 8–22 (abstract).
12. Jaiyesimi I. A., Buzdar A. U., Hortobagyi G. // J. clin. Oncol. — 1992. — N 10. — P. 1014–1024.
13. McLaren D. B., Keen C. W., Webster D. W., Barrett—Lee P. J. // Br. J. Cancer. — 1995. — Vol. 72, suppl. 25. — P. 4.
14. Peters W., Rosner G., Vredenburg J. et al. // Proc. ASCO. — 1999. — Vol. 18, abstract 2.
15. Rodenhuis S., Botenbal M., Beex L. et al. // Randomized phase III study of high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin in operable breast cancer with 4 or more axillary lymph nodes. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36-th Annual Meeting. May 20–23, 2000. — New Orleans, 2000. — Abstract 286.
16. The Scandinavian Breast Cancer Study Group 9401. // Proc. ASCO. — 1999. — Vol. 18, abstract 3.

Поступила 19.03.01 / Submitted 19.03.01

K.P.Laktionov, A.I.Zotikov, L.A.Maryina, V.D.Ermilova,
A.V.Kalinin

STAGE IB SQUAMOUS-CELL CERVICAL CARCINOMA: COMBINATION MODALITY TREATMENT, PROGNOSIS FACTORS

Institute of Clinical Oncology

Over the last decades there was a clear-cut decreasing trend in cervical cancer morbidity and mortality in industrially developed countries [11, 12]. In Russia cervical carcinoma is the sixth commonest cancer type [5].

The reasons for the decrease in cervical cancer morbidity and mortality were development and practical use of methods for early diagnosis of preneoplastic and neoplastic conditions such as colposcopy, cytology, histology and human papilloma virus (HPV) detection. Detection of stage IB cervical carcinoma is 45–50%, and 83% of all cervical carcinoma cases are classified as stage IB. As far as vaginal cervix lesions are concerned, squamous-cell carcinoma

вируса человеческой папилломы (HPV). По разным данным, частота выявления РШМ IB стадии составляет 45–50%, а в структуре РШМ в целом на долю IB стадии приходится до 83%. В связи с этим, учитывая поражение только влагалищной части шейки матки, на долю плоскоклеточного рака приходится абсолютное большинство случаев и эта гистологическая форма встречается у 85–90% больных [6]. Тем самым абсолютное большинство больных РШМ IB стадии имеют гистологическую форму, соответствующую плоскоклеточному раку.

В целом, несмотря на общее снижение смертности от РШМ, которое во многом обусловлено улучшением ранней диагностики и выявлению преинвазивных и микроинвазивных форм, результаты лечения случаев инвазивного и местно-распространенного плоскоклеточного РШМ нельзя признать удовлетворительными. Так, по данным разных авторов, 5-летняя выживаемость больных РШМ IB стадии колеблется от 62 до 96% [2, 9, 10, 15] и напрямую зависит от методики лечения и множественных факторов, в той или иной степени влияющих на прогноз заболевания.

Материалы и методы. Материалом для настоящего исследования послужил ретроспективный анализ материалов клинических и патологоанатомических архивов РОНЦ РАМН за период с 1979 по 1998 г. Нами проведено тщательное изучение амбулаторных карт, историй болезни стационарных больных, лечившихся в клиниках РОНЦ за указанный период времени, данных операционных журналов, патологоанатомических заключений и протоколов вскрытия.

Все микропрепараты были пересмотрены в соответствии с принятыми для данной локализации опухоли морфологическими классификациями [7], а также с учетом гистологической классификации опухолей женского полового тракта.

При оценке степени лучевого повреждения опухоли у больных, которым в предоперационном периоде проводилась лучевая терапия, при пересмотре гистологических препаратов использовались критерии, описывающие степень изменения ткани опухоли под воздействием ионизирующего излучения [4].

На основании проведенных исследований общую группу составили 250 больных с гистологически подтвержденным плоскоклеточным РШМ IB стадии (T1BN0M0).

Всем больным в исследуемой группе проводилось комбинированное лечение, которое включало оперативное вмешательство и различные виды лучевой терапии в разной последовательности. Стадия заболевания ставилась исходя из классификации FIGO (1993), на основании операционных находок, результатов гистологического исследования удаленного препарата, гистологического исследования удаленных лимфоузлов. В группе больных, которым в связи с рядом обстоятельств была выполнена простая экстирпация матки без удаления регионарных лимфоузлов, стадия заболевания ставилась на основании интраоперационного исследования зон регионарного метастазирования, данных изотопной лимфографии, прямой лимфографии, ультразвуковой и компьютерной томографии малого таза. В исследование были включены больные, у которых на основании вышеперечисленных методов диагностики не было выявлено поражения регионарных лимфоузлов.

Так как оперативное вмешательство в исследуемой группе было выполнено всем больным, при плановом гистологическом исследовании появилась возможность более точного определения степени дифференцировки, локализации, характера роста, размеров и глубины инвазии опухоли.

При определении влияния изучаемых факторов на прогноз заболевания использовалась оценка выживаемости по методу Kaplan — Meier. Результаты лечения оценивались на срок 5 лет с момента начала лечения, указанный срок был избран после выяснения отдаленных результатов, определения преимущественных сроков гибели больных и максимальной прослеженности пациенток. Кроме того, при оценке совместного влияния нескольких признаков использовался регрессионный метод пропорциональных рисков Кокса, позволяющий выбрать параметры, оказывающие наибольшее влияние на выживаемость и оценить их значимость.

Для определения достоверности различий признаков в рассматриваемых группах использовался критерий χ^2 , а при сравнении кривых дожития использовался Log Rank Test. Результаты признавались значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

is found in 85–90% of the cases [6]. It follows that a vast majority of IB cervical cancers are squamous-cell carcinomas.

However, in spite of the general decrease in mortality from cervical carcinoma mainly due to improvement in early diagnosis, treatment results in invasive and locally advanced squamous-cell cervical carcinoma are far from being satisfactory. The 5-year survival of stage IB cervical carcinoma ranges from 62% to 96% [2,9,10,15] and is directly related to treatment methodology and many factors of significance for disease prognosis.

Materials and Methods. This study is based on results of retrospective analysis of clinical and pathologic findings from the CRC RAMS archives for 1979 through 1998. We analyzed histories of patients managed on an inpatient basis at the CRC clinics during the above-mentioned period, operation logs, pathologic and autopsy reports.

All slides were revised with respect to morphological classifications applicable to the tumor histology in question [7] as well as with respect to histological classification of female genital tumors.

Tumor radiation damage in patients receiving preoperative radiotherapy was assessed using tests for tumor tissue changes under the effect of ionizing radiation [4].

The study population consisted of 250 patients with histologically confirmed squamous-cell cervical carcinoma, stage IB (T1BN0M0).

All these patients underwent combination modality treatment including surgery and various radiotherapy regimens. Disease staging was done by the FIGO (1993) classification on the basis of operative findings, histology of surgical specimens, histology of dissected lymph nodes. In a subgroup undergoing simple extirpation of the womb without regional lymphadenectomy, the staging was made by intraoperative study of regional metastasis areas, findings of isotopic lymphography, direct lymphography, ultrasound and computerized tomography of the small pelvis. The subgroup was composed of patients found free from regional lymph node involvement as discovered by the above-mentioned assessments.

Since all the patients underwent surgery the histological study could assess more accurately tumor differentiation, location, growth type, size and depth of invasion.

Analysis of the effects of the prognostic factors studied on disease prognosis was based on survival rate as assessed using the Kaplan-Meier test. Treatment results were assessed by 5-year survival from treatment start with due consideration of predominant time to death and maximal follow-up time. Evaluation of combined effect of several signs used the Cox proportional risk regression method that allowed specification and assessment of factors producing the highest effect on survival.

Analysis of differences was made by χ^2 test, and the log rank test was used to compare survival curves. Results were considered significant at $p < 0.05$.

Results and Discussion. Overall survival in the study group of 250 patients was 88.5±2.2%.

Assessment of age effect on the 5-year survival in women younger or older than 40 years of age failed to discover statistically significant differences with the respective survival rates being 86±3.3% and 90.8±2.9%. Since these subgroups were not well balanced with respect to several prognostically poor factors such as tumor size and invasion depth, the analysis of treatment results was made with respect to type of combination modality treatment received. The 5-year survivals of patients undergoing surgery as first treatment modality were 83.5±5.1% and 89.6±4.0% ($p=0.32$) and those of patients undergoing radiotherapy with surgery to follow were 90.7±3.9% and 92.6±4% ($p=0.24$), the groups being well balanced by main prognostic factors. In spite of a somewhat better treatment result in women above 40 years of age, the differences were not significant in all cases.

Histological study of tumor specimens discovered the following distribution by histological classes [7]: well differentiated (squamous-cell keratinizing carcinoma) G1 14.4%, moderately differentiated (squamous-cell carcinoma with keratinization areas) G2 47.4%, poorly differentiated (large and small cell non-keratinizing squamous-cell carcinoma) G3 34.8%. As seen,

Результаты и обсуждение. Общая 5-летняя выживаемость 250 больных в анализируемой группе составила $88,5 \pm 2,2\%$.

При оценке влияния возрастного фактора на результаты 5-летней выживаемости у женщин моложе 40 и старше 40 лет нами не было отмечено достоверного влияния этого признака в общей группе больных, а выживаемость составила соответственно $86 \pm 3,3$ и $90,8 \pm 2,9\%$. Учитывая, что эти группы не были однородны по ряду прогностически неблагоприятных факторов (размеры опухоли, глубина инвазии), проведен анализ результатов лечения пациенток в зависимости от вида комбинированной терапии. При применении на первом этапе лечения оперативного вмешательства 5-летняя выживаемость составила $83,5 \pm 5,1$ и $89,6 \pm 4,0\%$ ($p=0,32$), а при методике лечения лучевая терапия + операция — $90,7 \pm 3,9$ и $92,6 \pm 4\%$ ($p=0,24$), при этом по основным прогностическим признакам группы были однородны. Несмотря на несколько лучшие результаты лечения у женщин старше 40 лет, эта разница во всех случаях была статистически недостоверна.

При изучении микроскопического строения плоскоклеточного РШМ нами в соответствии с гистологической классификацией [7] были выделены следующие варианты опухоли в зависимости от степени дифференцировки: высокодифференцированный (плоскоклеточный ороговевающий рак) G1 — $14,4\%$, умереннодифференцированный (плоскоклеточный рак с участками ороговеивания) G2 — $47,4\%$, низкодифференцированный (крупно- и мелкоклеточный неороговевающий плоскоклеточный рак) G3 — $34,8\%$. Как видно, высокодифференцированная форма плоскоклеточного рака встречалась значительно реже, чем другие формы дифференцировки. При оценке прогностического влияния этого фактора мы не получили достоверной разницы в выживаемости как в общей группе, так и у больных с различными видами комбинированного лечения.

В многочисленных публикациях, посвященных лечению плоскоклеточного РШМ, указывается на прогностически неблагоприятное значение обнаружения опухолевых эмболов в просвете лимфатических щелей шейки матки у пациенток, подвернутых только хирургическому лечению [3, 8, 13, 14].

В нашем исследовании при плановом гистологическом исследовании опухолевые эмболы присутствовали в 75 (30%) случаях и отсутствовали в 175 (70%). При оценке прогностического влияния этого фактора на результаты лечения 5-летняя выживаемость в общей группе при наличии опухолевых эмболов составила $86,5 \pm 4,8\%$, а при отсутствии — $89,3 \pm 2,4\%$, однако эти данные статистически не различались ($p=0,41$). При анализе влияния этого признака в зависимости от метода комбинированного лечения нами также не получено достоверных данных о прогностической значимости этого фактора. Пятилетняя выживаемость больных, получивших лечение операция + лучевая терапия, составила: эмболы (+) — $84,1 \pm 7,2\%$, эмболы (–) — $86,3 \pm 3,6\%$ ($p=0,67$), а если на первом этапе проведено лучевое лечение в последующем дополненное операцией соответственно: эмболы (+) — $87,7 \pm 6,6\%$, эмболы (–) — $92,8 \pm 3,1\%$. Несмотря на незначительные цифровые различия в выживаемости, при статистическом сравнении этих данных по критерию χ^2 эта разница не являлась достоверной ($p=0,28$).

С учетом того что 30 женщинам на первом этапе лечения в силу различных обстоятельств (ошибки диагностики, тяжелая сопутствующая патология, возрастные противопоказания к

well differentiated squamous-cell carcinoma was predominating. There was no statistically significant difference in treatment results with respect to this factor both as concerns survival in the general population and in subgroups of patients undergoing different types of combination modality treatment.

Numerous publications describing treatment for squamous-cell cervical carcinoma specify as prognostically poor the presence of tumor emboli in cervical lymphatic cleft lumen in patients undergoing surgery alone [3, 8, 13, 14].

In our study population tumor emboli were found in 75 (30%) and absent in 175 (70%) cases. The 5-year survival in emboli-positive cases was $86.5 \pm 4.8\%$ versus $89.3 \pm 2.4\%$ in emboli-negative women, though the differences were not statistically significant ($p=0.41$). Analysis of this factor effect with respect to treatment regimen demonstrated the following: the 5-year survival in patients undergoing surgery and radiotherapy to follow was $84.1 \pm 7.2\%$ in emboli-positive versus $86.3 \pm 3.6\%$ ($p=0.67$) in emboli-negative cases ($p=0.67$) and in patients undergoing radiotherapy with surgery to follow $87.7 \pm 6.6\%$ emboli-positive versus $92.8 \pm 3.1\%$ in emboli-negative cases. This difference was not statistically significant by χ^2 test ($p=0.28$).

Since due to a variety of reasons (diagnostic mistakes, severe concomitant diseases, age-specific contraindications to extended surgery, bleeding) 30 women underwent conventionally radical surgery consisting of extirpation of the womb or extirpation of the womb and lymphadenectomy we compared treatment results with respect to extent of surgical intervention. The 5-year survival of patients undergoing conventionally radical surgery was $84.2 \pm 7.4\%$ versus $86.8 \pm 3.6\%$ in women undergoing extended operations, however the difference was not statistically significant ($p=0.75$). The patients subgroups were well-balanced with respect to most factors such as the presence of tumor emboli in the lymphatic cleft lumen, type of postoperative radiotherapy and tumor invasion depth. This means that postoperative radiotherapy (mainly associated) in cases with tumors 4 cm or less in size led to removal of prognostically poor sequels of conventionally radical surgery, and this approach may be considered the method of choice in a category of patients who cannot receive radical surgery due to certain contraindications.

There was a direct relationship between size of the primary and 5-year survival. The 5-year survival rates in women undergoing surgery with radiotherapy to follow were $95.3 \pm 3.4\%$ (tumor less than 2 cm), $82.6 \pm 4.8\%$ (tumor 2 to 4 cm), $64.7 \pm 9.6\%$ (tumor more than 4 cm), the differences being statistically significant ($p<0.05$). In patients undergoing radiotherapy with surgery to follow the 5-year survival rates were $95.2 \pm 4.6\%$ (tumor less than 2 cm), $93.1 \pm 2.7\%$ (tumor 2 to 4 cm), $80.4 \pm 10.2\%$ (tumor more than 4 cm), the differences between subgroups with 2 cm versus 2–4 cm tumors being not statistically significant ($p=0.32$), while the differences for tumors more than 4 cm reaching statistical significance ($p<0.05$).

Analysis of treatment outcomes with respect to 2 factors such as size of the primary and treatment regimen demonstrated the following. For tumors less than 2 cm the differences in survival between patients undergoing surgery+radiotherapy versus radiotherapy+surgery were not statistically significant, in contrast, the 5-year survival for women receiving radiotherapy+surgery and having tumors 2–4 cm was significantly better than for women having surgery+radiotherapy ($93.1 \pm 2.7\%$ vs $82.6 \pm 4.8\%$, $p<0.05$).

расширенным оперативным вмешательствам, кровотечение) выполнены условно радикальные операции в объеме экстирпации матки и экстирпации матки с лимфаденэктомией, мы провели сравнительный анализ результатов комбинированного лечения в зависимости от объема оперативного вмешательства. Пятилетняя выживаемость больных, которым на первом этапе лечения произведены условно радикальные операции, составила $84,2 \pm 7,4\%$, а в группе женщин, у которых объем операции включал расширенную экстирпацию матки, — $86,8 \pm 3,6\%$, а при сравнении этих данных по статистическим показателям достоверной разницы в результатах лечения не получено ($p=0,75$). Обе группы были однородными по большинству признаков, включая наличие опухолевых эмболов в просвете лимфатических щелей, виду послеоперационной лучевой терапии и глубине инвазии опухоли. Следовательно, при размерах опухоли, не превышающей 4 см, проведение в послеоперационном периоде лучевой терапии (в большинстве случаев сочетанной) ведет к устранению прогностически неблагоприятных последствий, вызванных проведением условно радикальных операций и в ряде случаев такой подход может являться методом выбора у пациенток, которым вследствие тех или иных причин невозможно выполнить расширенные оперативные вмешательства.

В нашем исследовании отмечена прямая зависимость между размерами первичной опухоли и результатами 5-летней выживаемости больных. В группе женщин, которым было проведено комбинированное лечение, включавшее оперативное вмешательство + лучевая терапия, 5-летняя выживаемость составила: размеры опухоли менее 2 см — $95,3 \pm 3,4\%$, размеры опухоли 2—4 см — $82,6 \pm 4,8\%$, размеры опухоли более 4 см — $64,7 \pm 9,6\%$ и эти данные достоверно различались ($p<0,05$). При выборе метода лечения лучевая терапия + операция выживаемость составила соответственно: размеры опухоли менее 2 см — $95,2 \pm 4,6\%$, размеры опухоли 2—4 см — $93,1 \pm 2,7\%$, размеры опухоли более 4 см — $80,4 \pm 10,2\%$; при этом выживаемость больных с размерами опухоли менее 2 и 2—4 см достоверно не различалась ($p=0,32$), а результаты лечения при размерах опухоли более 4 см были достоверно хуже ($p<0,05$).

Нами также проведен анализ результатов лечения в зависимости от 2 признаков, одним из которых бы размер первичной опухоли, а другим — выбор метода первичного лечения. При сравнении выживаемости при размерах опухоли менее 2 см последняя не различалась как в процентном соотношении, так и по статистическим параметрам в независимости от того, было начато лечение с операции или лучевой терапии, однако, 5-летняя выживаемость больных с размерами опухоли 2—4 см, которым перед операцией проводилось лучевое лечение, была достоверно лучше — $93,1 \pm 2,7\%$ в сравнении с $82,6 \pm 4,8\%$ у женщин, которым на первом этапе была выполнена операция ($p<0,05$).

Полученные данные показывают, что применение предоперационной лучевой терапии не оказывает выраженного влияния на результаты лечения женщин, у которых размеры опухоли не превышали 2 см. Однако применение на первом этапе лучевой терапии (большой частью внутриматочной) при размерах опухоли 2—4 см, а при размерах более 4 см дистанционной лучевой терапии позволяет улучшить результаты комбинированного лечения больных плоскоклеточным РШМ IB стадии.

Учитывая тот фактор, что опухоль шейки матки может достаточно долгое время, увеличиваясь в размерах, сохранять

These findings demonstrate that preoperative radiotherapy has no effect on treatment outcomes in women with tumors less than 2 cm while improving multimodality treatment results for tumors 2–4 cm in size.

Since cervical carcinoma may grow with only surface invasion many investigators consider depth of tumor invasion a most important factor of disease prognosis and for choice of treatment strategy [1]. In our study the depth of invasion was a principal prognostic factor influencing the patient survival with its prognostic significance depending upon multimodality treatment regimen.

The 5-year survivals for patients undergoing surgery with radiotherapy to follow were $96.1 \pm 2.1\%$ for invasion depth 5 to 10 mm, $72.5 \pm 8.3\%$ for 10–15 mm invasion, 50 ± 9.35 for more than 15 mm invasion, the differences being statistically significant ($p<0.03$). This analysis was made only in two subgroups of women having preoperative radiotherapy, i.e. 5–10 mm and 10–15 mm invasion, because only two of the cases presented with a more than 15 mm invasion. The 5-year survival rates were $93.9 \pm 3.0\%$ for 5–10 mm invasion and $71.4 \pm 11.1\%$ for 10–15 mm invasion, the differences also being statistically significant ($p<0.05$).

We assessed the effect on survival of preoperative radiotherapy regimen in 102 cases receiving radiotherapy (46 intracavitary and 56 distant) before surgery. The 5-years survivals were $95.2 \pm 3.2\%$ in cases receiving intracavitary irradiation versus $88.5 \pm 4.3\%$ in women receiving distant radiotherapy, the differences were statistically significant ($p<0.05$).

Since intracavitary radiation was given to women with tumor size less than 4 cm (91.3%) more frequently than distant irradiation (76.8%) the conclusion may be made that intracavitary irradiation was more efficient for the mentioned tumor size.

In this study all operative specimens from women having undergone preoperative radiotherapy were studied histologically to measure therapeutic pathomorphosis. Case distribution with respect to four radiation pathomorphosis degrees as proposed by Russian histology school [4] was the following: grade 1 - practically no pathomorphosis (13, 12.8%), grade 2 - moderate pathomorphosis (33, 32.3%), grade 3 - severe pathomorphosis (36, 35.3%) and grade 4 - practically no vital cancer cells (20, 19.6%).

Analysis of patient survival with respect to tumor therapeutic pathomorphosis demonstrated the following. All the 20 patients with grade 4 survived 5 years disease-free. The 5-year survival in the remaining cases was $96.6 \pm 3.2\%$ for grade 3, $87.5 \pm 5.8\%$ for grade 2 and $83.3 \pm 9.7\%$ for grade 1. The differences in survival were not statistically significant for cases with grades 1 vs 2 ($p=0.32$), as well as for women with severe postradiation morbidity ($p=0.24$), however treatment results were significantly better in women with marked pathomorphosis (grades 3 and 4) as compared with grades 1 and 2 ($p<0.05$).

These findings are evidence of the fact that degree of therapeutic tumor pathomorphosis is not only a measure of radiotherapy effect or tumor response to radiotherapy but also an important factor of disease prognosis.

Basing on the study findings the following conclusions may be made concerning stage IB cervical carcinoma. Since tumor invasion into cervical stroma may only be determined by histological study of surgical specimens, size of the primary is the principal factor influencing the choice of treatment strategy. As demonstrated by the 5-year survival, treatment in cases with tumors less than 2 cm may be started both with surgery and

поверхностную инвазию, именно глубина инвазии рассматривается большинством исследователей как важнейший фактор, влияющий на прогноз заболевания и определение показаний к дальнейшему лечению [1]. В нашей работе глубина инвазии являлась одним из основных прогностических факторов, влияющих на выживаемость, а прогностическая степень значимости этого признака зависела от метода комбинированного лечения.

Пятилетняя выживаемость у больных, подвергнутых оперативному лечению с последующей лучевой терапией, составила: при глубине инвазии 5–10 мм — 96,1±2,1%, 10–15 мм — 72,5±8,3%, более 15 мм — 50±9,3%, эти данные достоверно различались ($p<0,03$). У женщин, которым на первом этапе проводилась предоперационная лучевая терапия, произведен анализ результатов лечения только в двух группах в связи с тем, что глубина инвазии более 15 мм была отмечена только у 2 пациенток, а 5-летняя выживаемость составила: инвазия 5–10 мм — 93,9±3,0%, 10–15 мм — 71,4±11,1%, эти данные также достоверно различались ($p<0,05$).

В связи с тем что у 102 пациенток на первом этапе проводилось лучевое лечение (у 46 — внутриполостное, а у 56 — дистанционное), нами проведен анализ влияния метода предоперационной лучевой терапии на результаты лечения. Пятилетняя выживаемость женщин, которым проводилась внутриполостная терапия, составила 95,2±3,2%, а при применении дистанционного облучения — 88,5±4,3%. Эти данные достоверно различались ($p<0,05$).

Учитывая, что в количественном и процентном отношении внутриполостное лечение проводилось в основном у пациенток с размерами опухоли, не превышающими 4 см, — 91,3% в сравнении с 76,8% при дистанционном облучении, можно сделать вывод о большей эффективности методики внутриполостного облучения при указанных размерах первичной опухоли.

В нашей работе при плановом гистологическом исследовании удаленного материала всем больным, которым на первом этапе выполнена предоперационная лучевая терапия, проводилось определение степени лучевого повреждения опухоли. На основании морфологических критериев, описывающих степень изменения ткани опухоли под воздействием ионизирующего излучения, разработанных отечественной школой гистологов [4], были выделены 4 степени лучевого патоморфоза: 1-я степень — лечебный патоморфоз практически отсутствовал у 13 (12,8%) женщин; 2-я степень — умеренно выраженный лечебный патоморфоз выявлен у 33 (32,3%) пациенток; 3-я степень — выраженный лечебный патоморфоз был у 36 (35,3%) больных; 4-я — степень: отсутствие жизнеспособных клеток рака в исследуемом материале наблюдалось у 20 (19,6%) пациенток.

Учитывая важность прогностического значения степени лучевого повреждения опухоли, нами была произведена оценка влияния этого фактора на выживаемость больных, которым была проведена предоперационная лучевая терапия. При анализе выживаемости отмечено, что все 20 пациенток с 4-й степенью лучевого патоморфоза были живы 5 лет без признаков рецидива и метастазов. 5-летняя выживаемость также составила: 3-я степень патоморфоза — 96,6±3,2%, 2-я степень патоморфоза — 87,5±5,8%, 1-я степень патоморфоза — 83,3±9,7%. При анализе показателей выживаемости разница между группами с 1-й и 2-й степенью лучевого патоморфоза была статистически недостоверной ($p=0,32$), как и разница в выживаемости пациенток с выраженными формами постлучевых реакций ($p=0,24$), однако результаты лечения женщин, у которых отмечен выраженный лучевой

radiotherapy. In younger women surgery as the first treatment modality is more reasonable since it allows ovarian function to be preserved by transposition because if their tumor invasion is more than 5 mm these women need radiotherapy with its type depending upon tumor size.

Preoperative radiotherapy with surgery to follow seems optimal for tumors 2 to 4 cm in size, intracavitary regimens being preferable.

For tumors greater than 4 cm treatment starts with radiotherapy with distant regimens preferable. Surgery as first treatment modality is undertaken in this category of patients only by vital indications such as resistant tumor bleeding.

In cases undergoing preoperative radiotherapy degree of therapeutic pathomorphosis is an important factor to determine postoperative treatment strategy as concerns addition of distant to intracavitary and associated to distant irradiation.

Modifications of extended extirpation of the womb are methods of choice in surgery for stage IB cervical carcinoma. If surgery is limited to simple extirpation of the womb or extirpation of the womb plus lymphadenectomy, postoperative radiotherapy improves the results to the same degree as in cases undergoing extended surgery. It should be mentioned that this conclusion is valid only for tumors less than 4 cm and invasion less than 15 mm.

Conclusions. 1. Age and tumor differentiation have no effect on treatment outcomes and 5-years survival of patients with stage IB squamous-cell cervical carcinoma irrespective of succession of surgery and radiotherapy.

2. Tumor emboli in the lymphatic cleft lumen have no effect on treatment outcomes and survival of patients receiving combination modality treatment (different combinations of surgery and irradiation) in stage IB squamous-cell cervical carcinoma.

3. Principal prognostic factors in patients receiving surgery as first treatment modality are (in descending order of significance) tumor invasion depth, tumor size, type of tumor growth (model probability 0.00011).

4. Principal prognostic factors in patients receiving preoperative radiotherapy are (in descending order of significance) degree of therapeutic tumor pathomorphosis, depth of tumor invasion into uterine stroma, type of preoperative radiotherapy, tumor size (model probability 0.0027).

5. Among patients with stage IB cervical carcinoma receiving preoperative radiotherapy women given intracavitary irradiation had a better 5-year survival (95.2%) than those receiving distant irradiation (88.5%).

6. Degree of postradiation pathomorphosis of the tumor is both an important measure of irradiation response and a test for additional postoperative therapy.

7. Preoperative radiotherapy in patients with stage IB cervical carcinoma 2–4 cm in size resulted in improved 5-year survival (93.1±2.7%) as compared with cases undergoing surgery with radiotherapy to follow (82.6±4.8%).

патоморфоз опухоли (3–4-я степень) были достоверно лучше, чем при 1–2-й степени соответственно ($p<0,05$).

Полученные результаты показывают, что определение степени лучевого патоморфоза служит не только показателем эффективности проведенной лучевой терапии и чувствительности опухолевой ткани к последней, а является важным фактором в определении прогноза заболевания.

Подводя итоги изложенного, можно определить основные направления комбинированного лечения плоскоклеточного РШМ IV стадии. Учитывая то, что глубина инвазии опухоли в строуму шейки матки определяется только при плановом гистологическом исследовании удаленного препарата, основным фактором, влияющим на выбор метода первичного лечения, является размер опухоли. Результаты 5-летней выживаемости свидетельствуют, что при размерах первичной опухоли, не превышающих 2 см, лечение может быть начато как с оперативного вмешательства, так и с лучевой терапии. У молодых женщин оперативное вмешательство будет более оправдано с целью сохранения функции яичников путем их транспозиции, так как если при гистологическом исследовании глубина инвазии превышает 5 мм, эти пациентки нуждаются в дополнительном лучевом лечении, выбор которого определяется параметрами роста опухоли.

При размерах опухоли 2—4 см оптимальным выбором методики комбинированного лечения является проведение на первом этапе предоперационной лучевой терапии, при этом предпочтение отдается внутриполостному лечению.

При размерах опухоли, превышающих 4 см, лечение должно начинаться с лучевой терапии, при этом предпочтение отдается дистанционному методу. Операция, как первичный метод лечения, в этих случаях должна выполняться только по жизненным показаниям, каким может являться не прекращающееся кровотечение из опухоли.

При проведении предоперационного лучевого лечения определение степени лучевого повреждения опухоли является важнейшим фактором для определения показаний к применению в послеоперационном периоде дальнейшего лечения, в частности дополнению внутриполостной лучевой терапии дистанционной, а дистанционной — сочетанной.

Методом выбора объема операции у больных плоскоклеточным РШМ IV стадии являются различные модификации расширенных экстирпаций матки. Однако, по нашим данным, если оперативное вмешательство по тем или иным причинам было ограничено простой экстирпацией матки или экстирпацией матки с лимфаденэктомией, проведение в послеоперационном периоде адекватной лучевой терапии позволяет получить результаты лечения, не отличающиеся от случаев, когда выполнялись расширенные операции. Необходимо добавить, что это утверждение может иметь вес при размерах опухоли, не превышающим 4 см и глубине инвазии не более 15 мм.

Выводы 1. Возраст больных и степень дифференцировки опухоли не оказывают прогностически значимого влияния на результаты комбинированного лечения и 5-летнюю выживаемость больных плоскоклеточным РШМ IV стадии независимо от последовательности применения хирургического и лучевого методов лечебного воздействия.

2. Наличие опухолевых эмболов в просвете лимфатических щелей не влияет на результаты лечения и выживаемость пациенток при проведении комбинированного лечения (оперативное и лучевое в различных комбинациях) у больных плоскоклеточным РШМ IV стадии.

3. Основными прогностически значимыми факторами у больных, которым на первом этапе комбинированного лечения выполнено оперативное вмешательство, являются в порядке значимости: глубина инвазии опухоли в строуму шейки

матки, размеры первичной опухоли, характер роста опухоли (вероятность модели 0,00011).

4. При проведении лучевой терапии на первом этапе комбинированного лечения больных плоскоклеточным РШМ IV стадии основными прогностическими факторами по мере значимости являются: степень лучевого патоморфоза опухоли, глубина инвазии опухоли в строуму шейки матки, вид предоперационной лучевой терапии, размеры опухоли (вероятность модели 0,0027).

5. При проведении предоперационного облучения лучшие результаты 5-летней выживаемости достигнуты у больных плоскоклеточным РШМ IV стадии, получивших внутриполостную терапию (95,2%), в сравнении с группой женщин, которым было проведено дистанционное лечение (88,5%).

6. Определение степени постлучевого патоморфоза опухоли является не только важным показателем эффективности лучевой терапии, но и носит важнейшее прогностическое значение, позволяющее определить показания к необходимости применения в послеоперационном периоде дополнительных методов лечения.

7. Применение предоперационной лучевой терапии у больных плоскоклеточным РШМ IV стадии с размерами первичной опухоли 2—4 см позволило получить лучшие результаты 5-летней выживаемости ($93,1 \pm 2,7\%$) в сравнении с группой пациенток, которым на первом этапе выполнено оперативное вмешательство ($82,6 \pm 4,8\%$) с последующей лучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бохман Я. В., Лютра У. К. Рак шейки матки. — Кишинев, 1991.
2. Вишневецкая Е. Е. Рак шейки матки. — Минск, 1987.
3. Косников А. Г., Чепик О. Ф., Максимов С. Я. // Вопр. онкол. — 1998. — Вып. 44, № 2. — С. 167—169.
4. Лушников Е. Ф. // Сборник научных трудов "Современные методы оценки эффективности лучевой терапии". — Обнинск, 1988. — С. 52—56.
5. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1997 г. — М., 1999.
6. Berek J. S., Hacker N. F. Practical Gynecologic Oncology. — Baltimore, 1995.
7. Buckley C. H., Fox H. Carcinoma of the cervix. Recent Advances in histopathology. — London, 1989.
8. Buskley S. L., Tritz D. M., Van Le L. et al. // Gynecol. Oncol. — 1996. — Vol. 63. — С. 4—9.
9. Delgado G., Bundy B., Zaino R., Sevin B. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 38, N 3. — P. 352—357.
10. Han I., Orton C., Shamsa F., Hart K. et al. // Radiat. Oncol. Investigation. — 1999. — Vol. 7, N 5. — P. 289—296.
11. Larsen N. S. // J. nat. Cancer Inst. — 1994. — Vol. 86, N 1. — P. 6—7.
12. Parkin D. M., Muir C. S., Whelan S. L. et al. Cancer incidence in five continents. Vol. IV. — Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1992.
13. Pickel H., Haas J., Lahousen M. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1997. — Vol. 71, N 2. — P. 209—213.
14. Roman L. D., Felix J. C., Muderspach L. I., Varkey I. et al. // Gynecol. Oncol. — 1998. — Vol. 68, N 3. — P. 220—225.
15. Suris J. S., Dexeus S. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 1998. — Vol. 19, N 1. — P. 11—13.